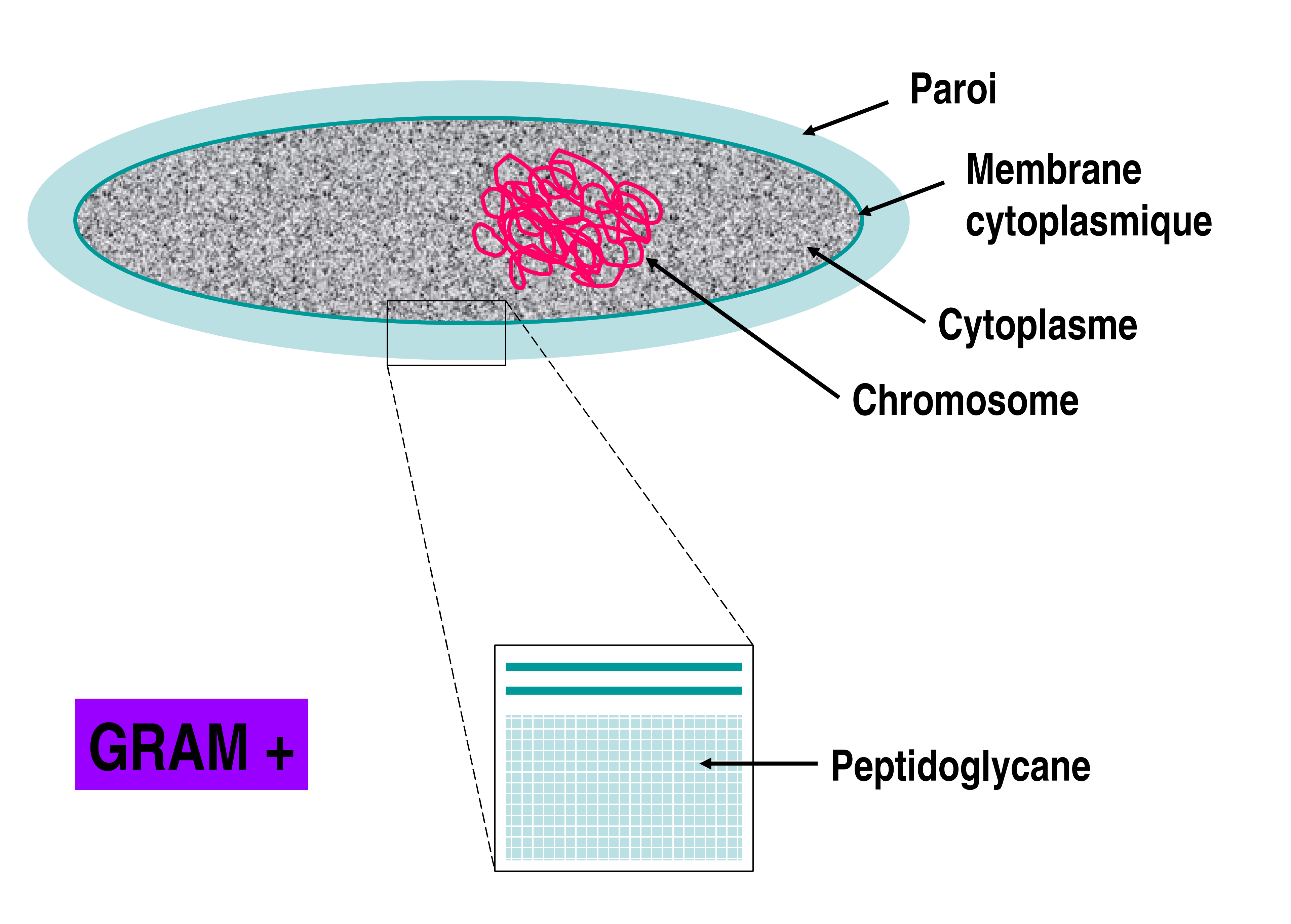
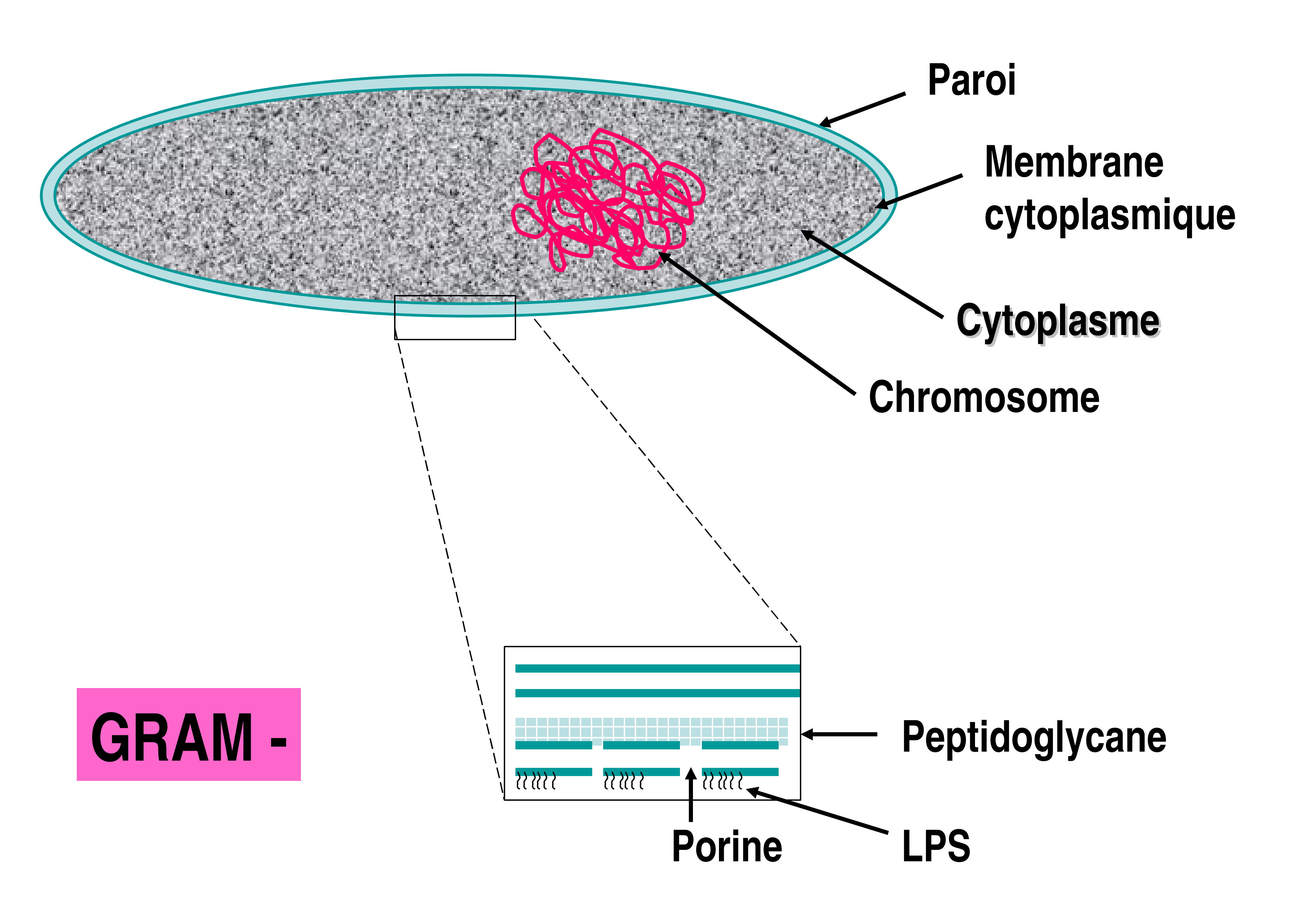
Mécanismes d'action des antibiotiques

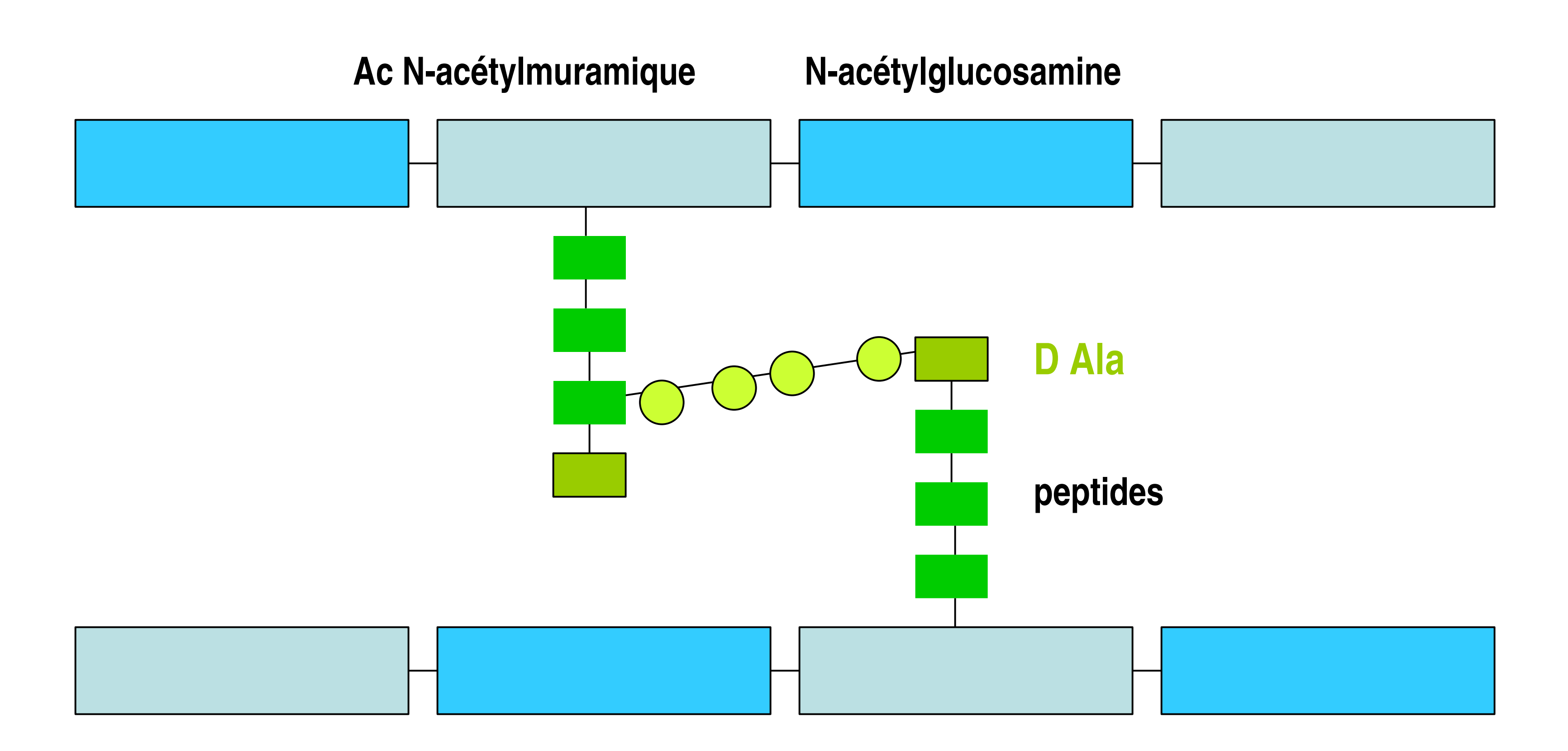
V. Guérin-Faublée


Paroi
Membrane cytoplasmique
Cytoplasme
Chromosome
Peptidoglycane
GRAM +

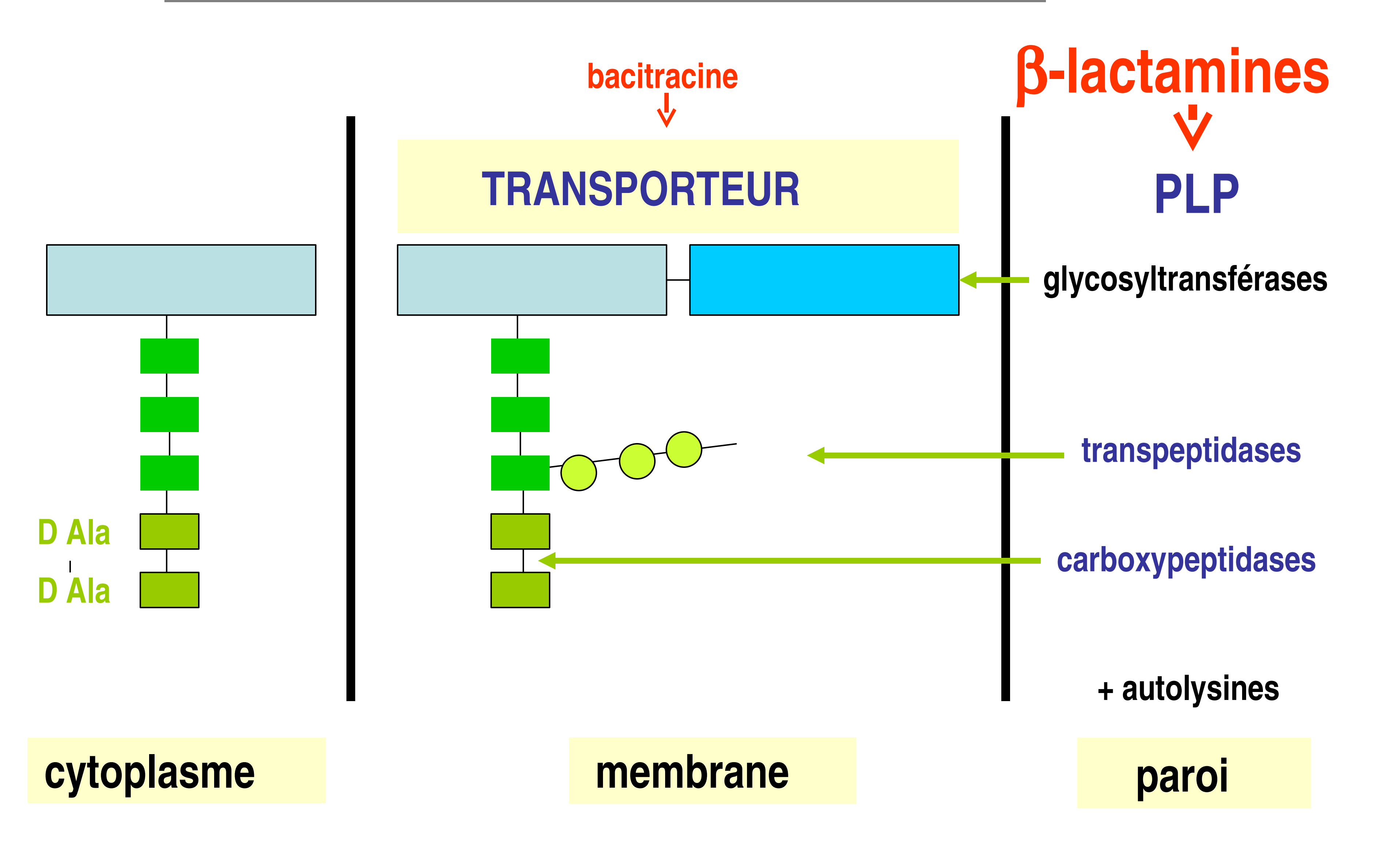

Paroi
Membrane
cytoplasmique
Cytoplasme
Chromosome
GRAM -
Peptidoglycane
Porine
LPS

PAROI	MEMBRANES	PROCESSUS CYTOPLASMIQUES
β-lactamines Glycopeptides Fosfomycine	**Polypeptides**	**Synthèses protéiques** **Aminocyclitols** **Phénicols** **Tétracyclines** **Macrolides, lincosamides** Kétolides Synergistines = Streptogramines Acide fusidique **Synthèse des acides nucléiques** **Sulfamides, Diaminopyrimidines** **Quinolones** **Rifamycines = Ansamycines** **5-nitroimidazoles** **Nitrofuranes**

PEPTIDOGLYCANE



SYNTHESE DU PEPTIDOGLYCANE



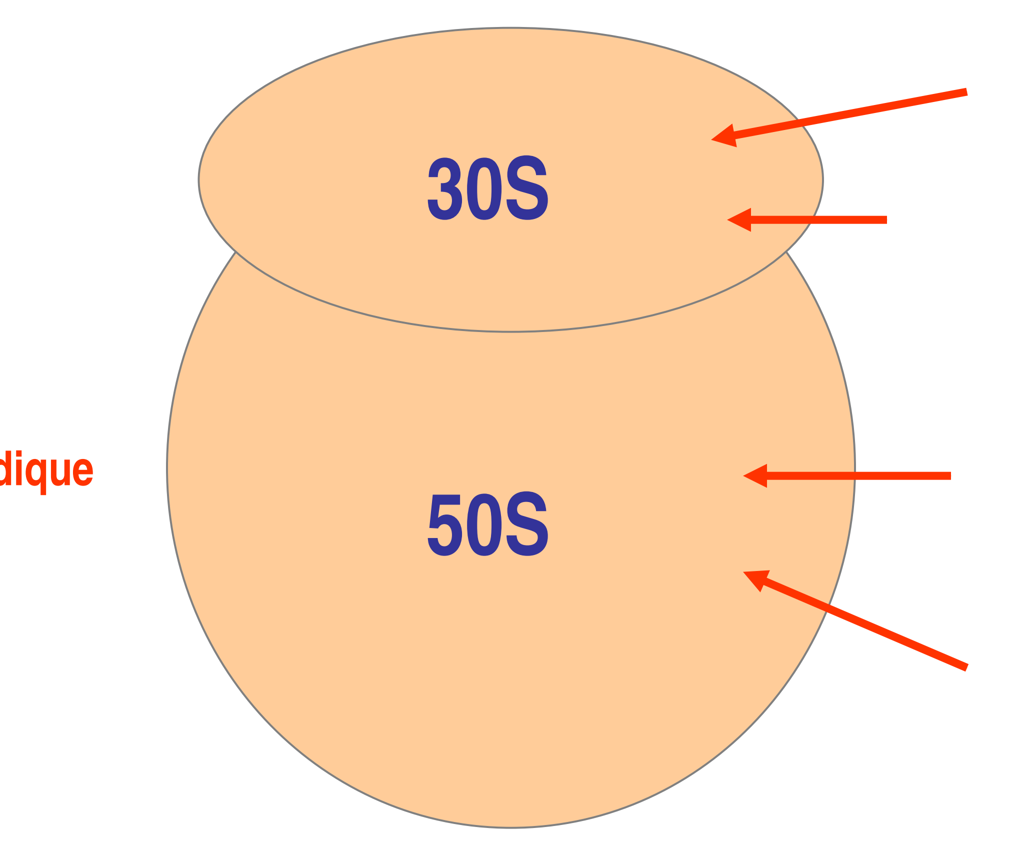
MEMBRANES : POLYPEPTIDES

POLYMYXINES : fixation sur les phospholipides

→ déstabilisation de la membrane externe

et SPECTRE étroit Gram -

SYNTHESES PROTEIQUES



Acide fusidique
EF-G

AMINOCYCLITOLS

TETRACYCLINES

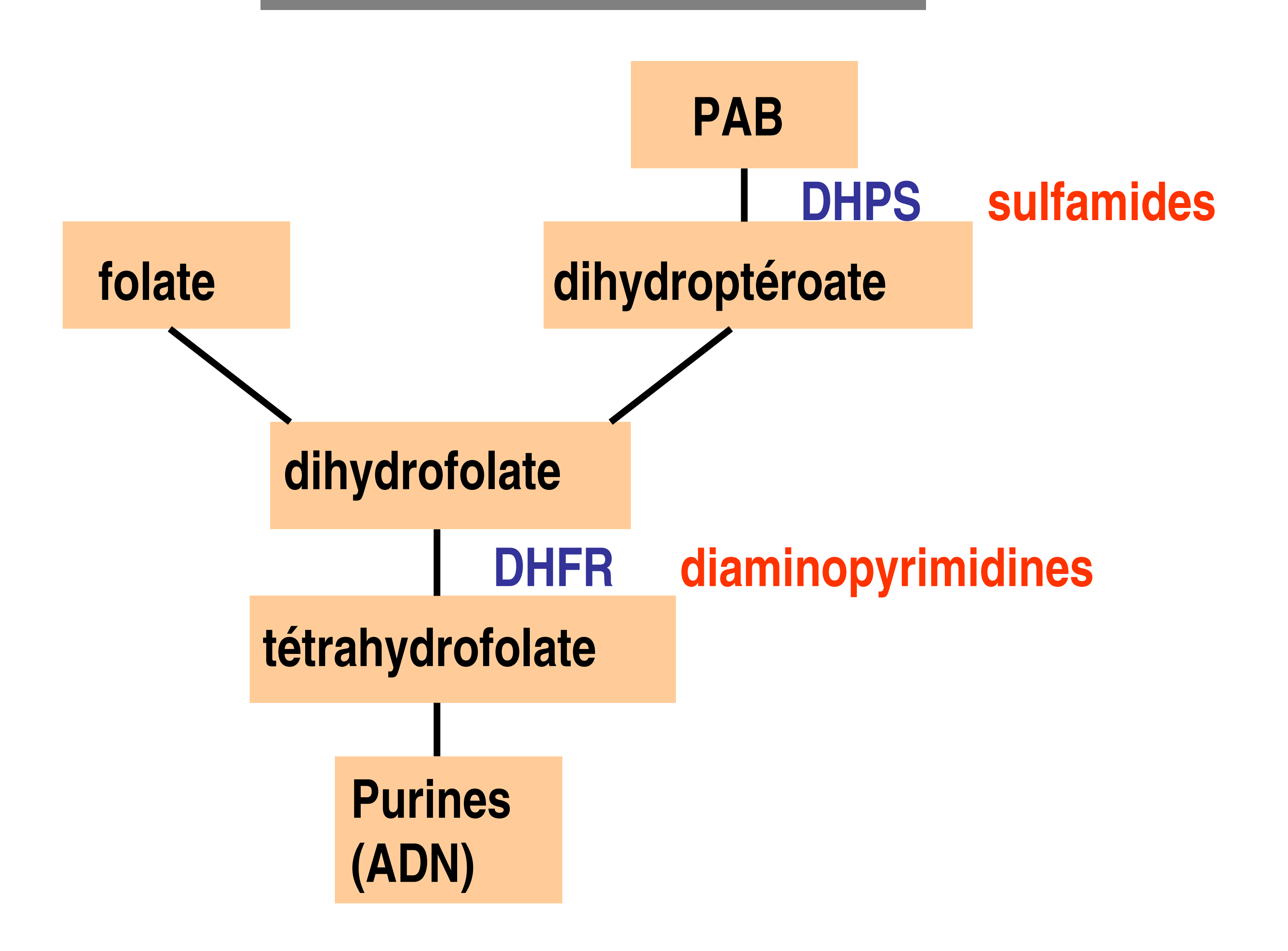
MACROLIDES
LINCOSAMIDES
SYNERGISTINES

PHENICOLS

SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

SULFAMIDES **TRIMETHOPRIME**	**Synthèse des folates (précurseurs purines)**	**DHPS** **DHFR**
QUINOLONES	**Réplication de l'ADN**	**ADN gyrase** Topoisomérase IV
ANSAMYCINES	**Synthèse ARNm**	**ARN polymérase ADN-dépendante**
NITROIMIDAZOLES **NITROFURANES**	**Réplication** **Transcription**	**ADN**

SULFAMIDES DIAMINOPYRIMIDINES

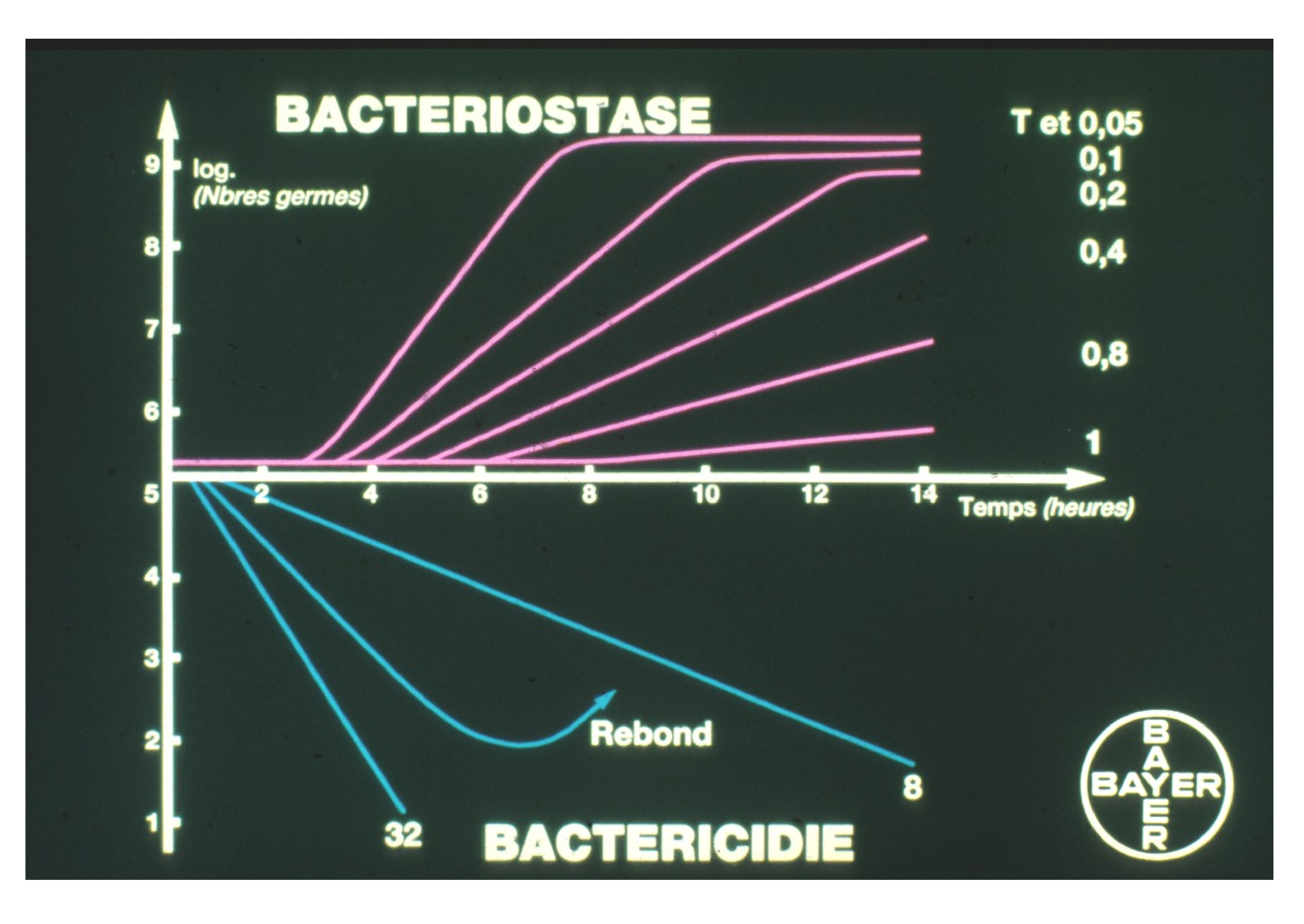


BACTERIOSTASE

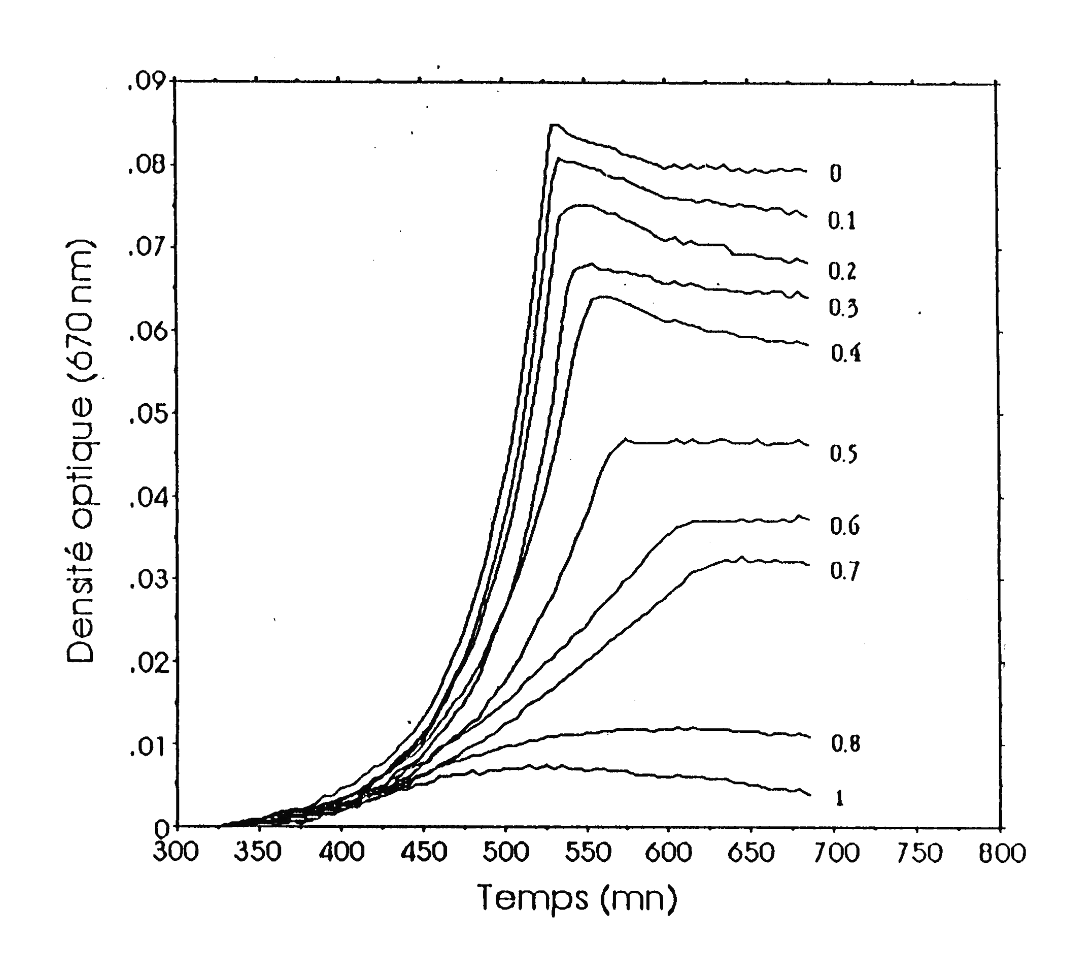
Le nombre de bactéries obtenues en présence de l'antibiotique (à une concentration définie) est inférieur à celui d'un témoin sans antibiotique tout en restant égal ou supérieur à celui de l'inoculum.

BACTERICIDIE

Le nombre de bactéries obtenues en présence d'une concentration de l'antibiotique supérieure à une concentration seuil est inférieur à celui de l'inoculum.

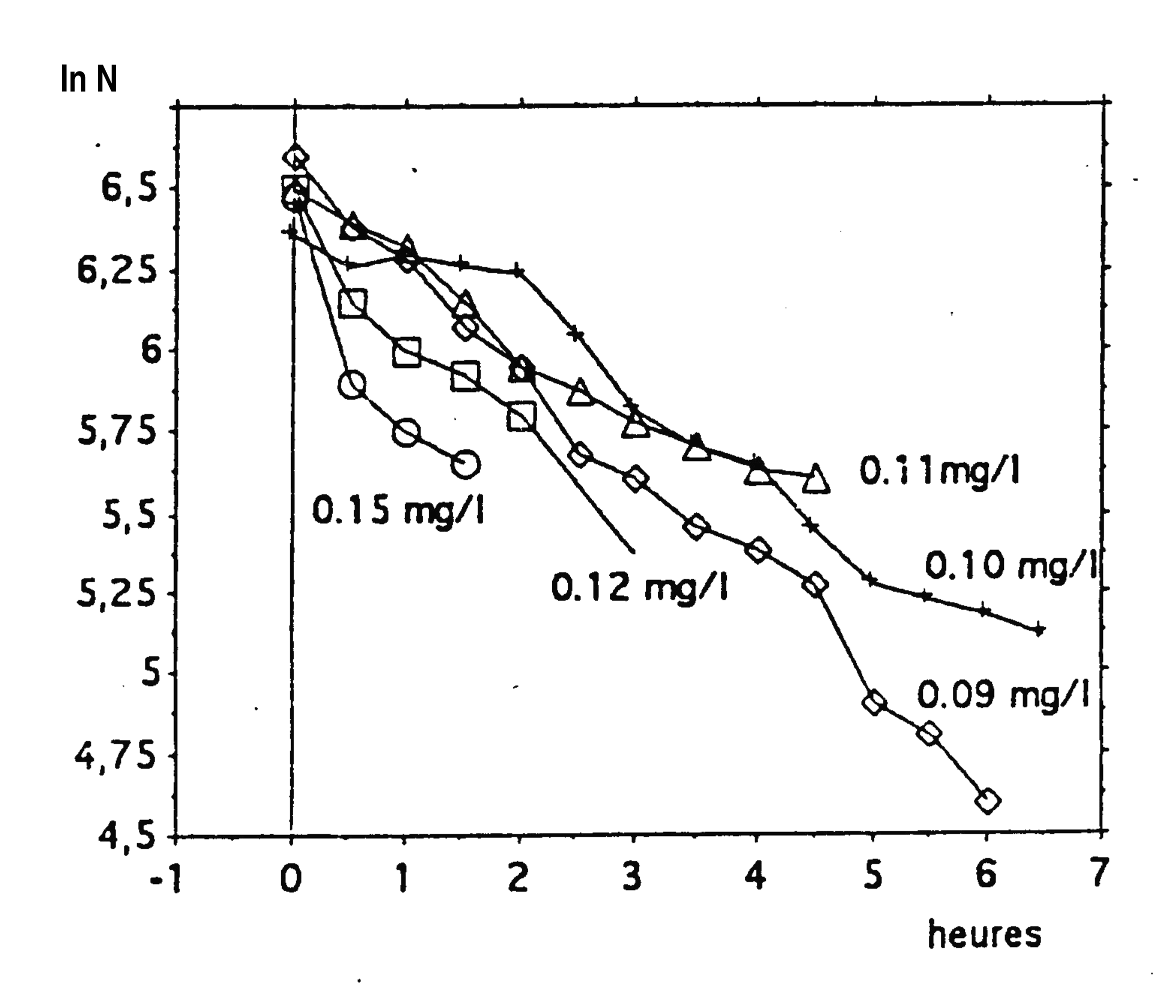

BACTERIOSTASE
log.
(Nbres germes)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
T et 0,05
0,1
0,2
0,4
0,8
1
2
4
6
8
10
12
14
Temps (heures)
Rebond
8
32
BACTERICIDIE
BAYER

Croissance d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de différentes concentrations d'un antibiotique bactériostatique.



J.-P. Flandrois, UMR CNRS 5558, Faculté de Médecine Lyon sud

Courbes de survie d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de différentes concentrations d'un antibiotique bactéricide.



J.-P. Flandrois, UMR CNRS 5558, Faculté de Médecine Lyon sud

Antibiotiques concentration dépendants

Au-delà d'une concentration seuil, la mortalité bactérienne est proportionnelle à la concentration d'antibiotique.

aminosides, fluoroquinolones pour les bactéries à Gram -

Antibiotiques temps dépendants

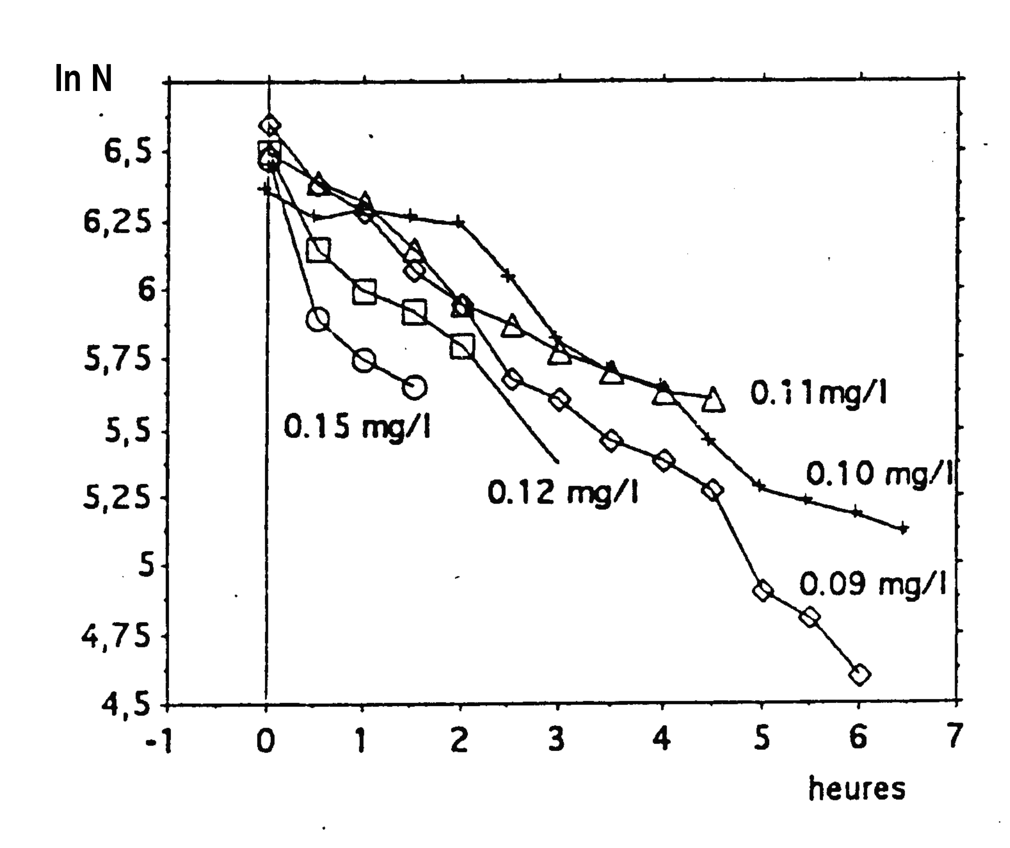
La vitesse de mortalité bactérienne est maximale dès que la concentration seuil d'antibiotique est atteinte.

β - lactamines, fluoroquinolones pour les bactéries à Gram +

Cinétiques de bactéricidie

Antibiotiques temps dépendant

Courbe de survie d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de concentrations variables d'une β-lactamine.

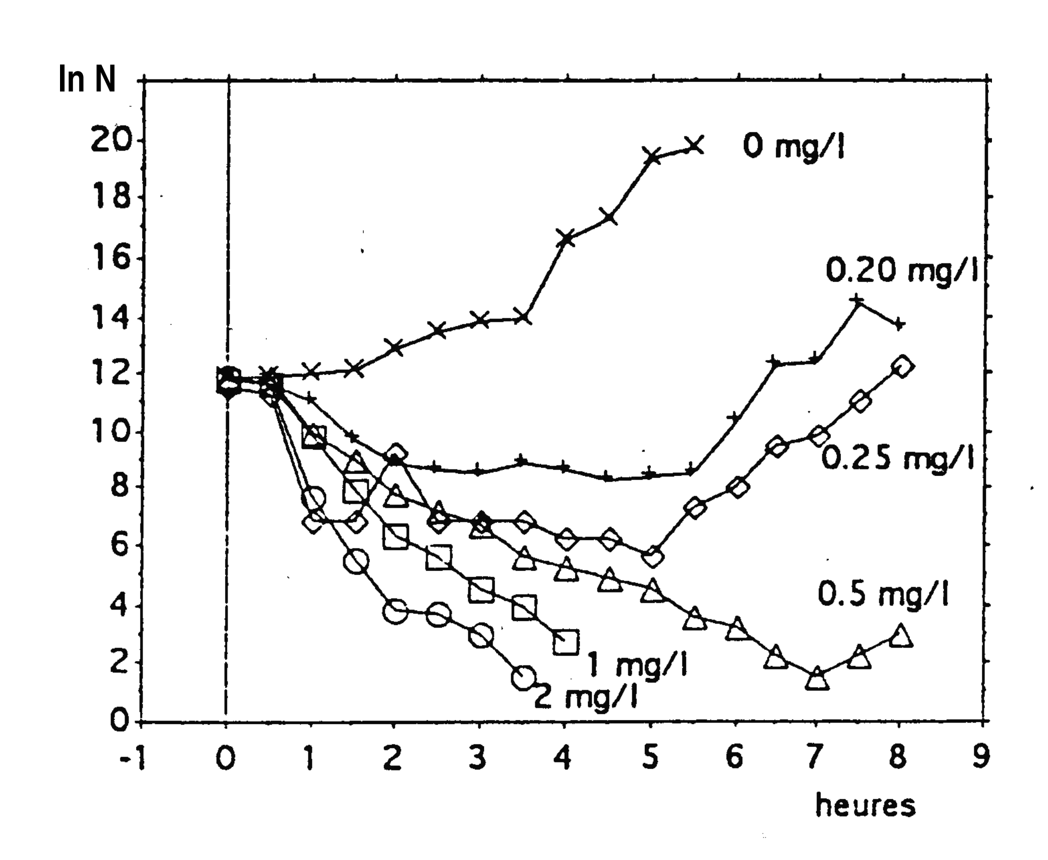


Flandrois, UMR CNRS 5558, Faculté de Médecine Lyon sud

Cinétiques de bactéricidie

Antibiotiques concentration dépendant

Courbe de survie d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de concentrations variables d'un aminoside.



Flandrois, UMR CNRS 5558, Faculté de Médecine Lyon sud

BACTERICIDES	BACTERIOSTATIQUES
β-lactamines	**Macrolides**
Aminosides	**Lincosamides**
Quinolones	**Tétracyclines**
Polymyxines	**Phénicols**
Cotrimoxazole ?	**Sulfamides**
5-nitroimidazoles	**Diaminopyrimidines**
	Acide fusidique
	Synergistines
	Ansamycines



Concentration Minimale Inhibitrice

La plus faible concentration d'antibiotique d'une gamme de dilution de raison deux capable d'inhiber toute croissance visible à l'œil nu de la souche à étudier.

Grandeur phénoménologique
Evalue un effet bactériostatique

Facteurs de variation de la CMI (1)

Milieu de culture

Cations divalents Ca^{++} Mg^{++}

- Tétracyclines
- Aminosides
- Colistine
- Quinolones

pH

- Macrolides
- Aminosides
- Tétracyclines
- Quinolones

Thymidine

- Sulfamides et triméthoprime

Sang, sérum

Facteurs de variation de la CMI (2)

✸ Inoculum

Taille

Taux de croissance ?

Composition cellulaire

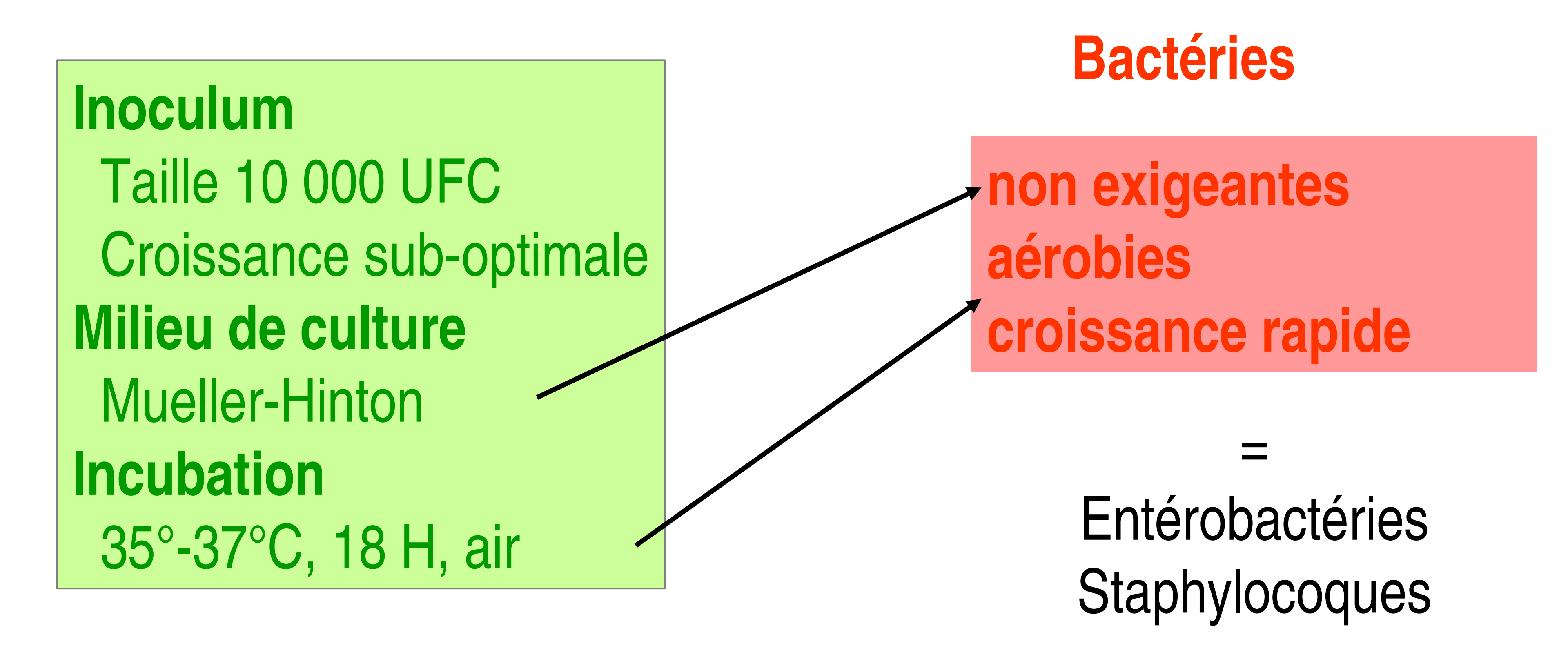
✸ Incubation

Température

Durée

Atmosphère

Standardisation de l'antibiogramme
CA-SFM - NCCLS



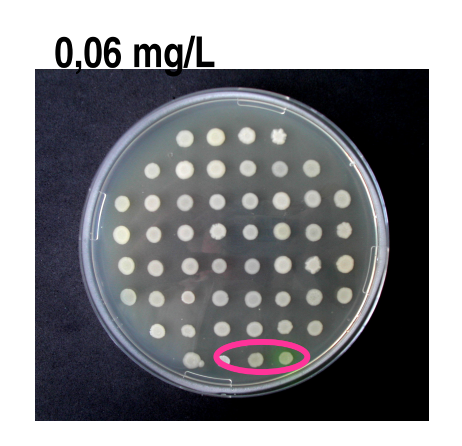
Contrôle de qualité

Escherichia coli ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ….

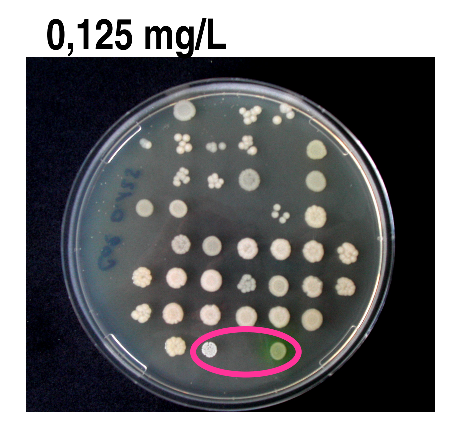
Mesure des CMI : technique de référence de dilution en milieu gélosé

Mesure des CMI de colistine pour 49 souches d'*Escherichia coli*

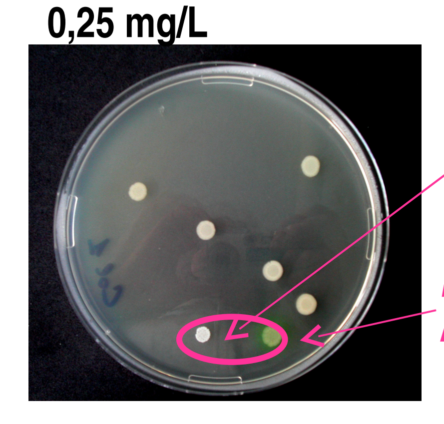
0,06 mg/L



0,125 mg/L



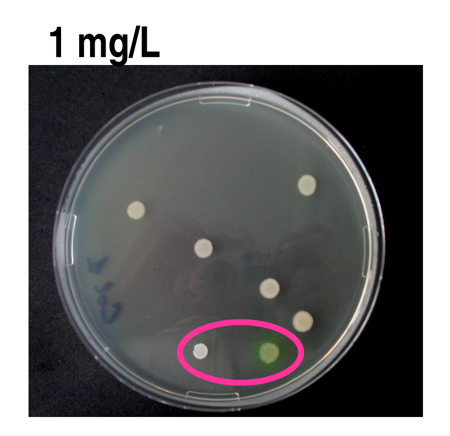
0,25 mg/L



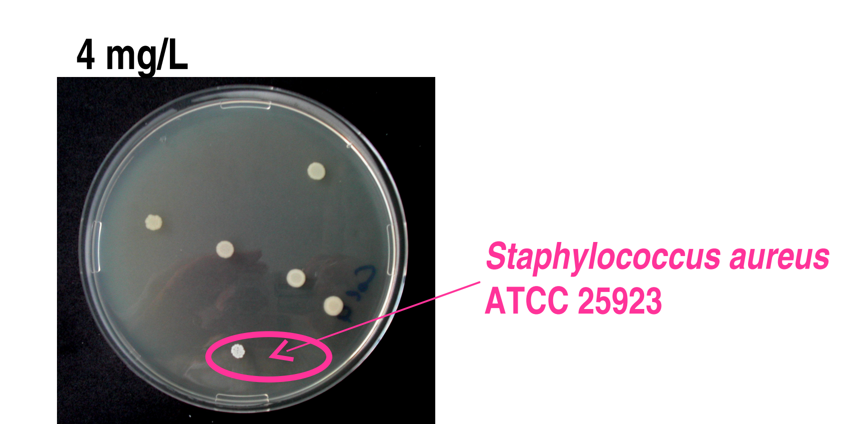
Escherichia coli
ATCC 25922

Pseudomonas aeruginosa
ATCC 27853

1 mg/L



4 mg/L



L’antibiogramme "vétérinaire"

Contrôle de qualité

Molécules d’intérêt vétérinaire NCCLS M31-A2

Cefquinome, marbofloxacine, danofloxacine, ibafloxacine ?

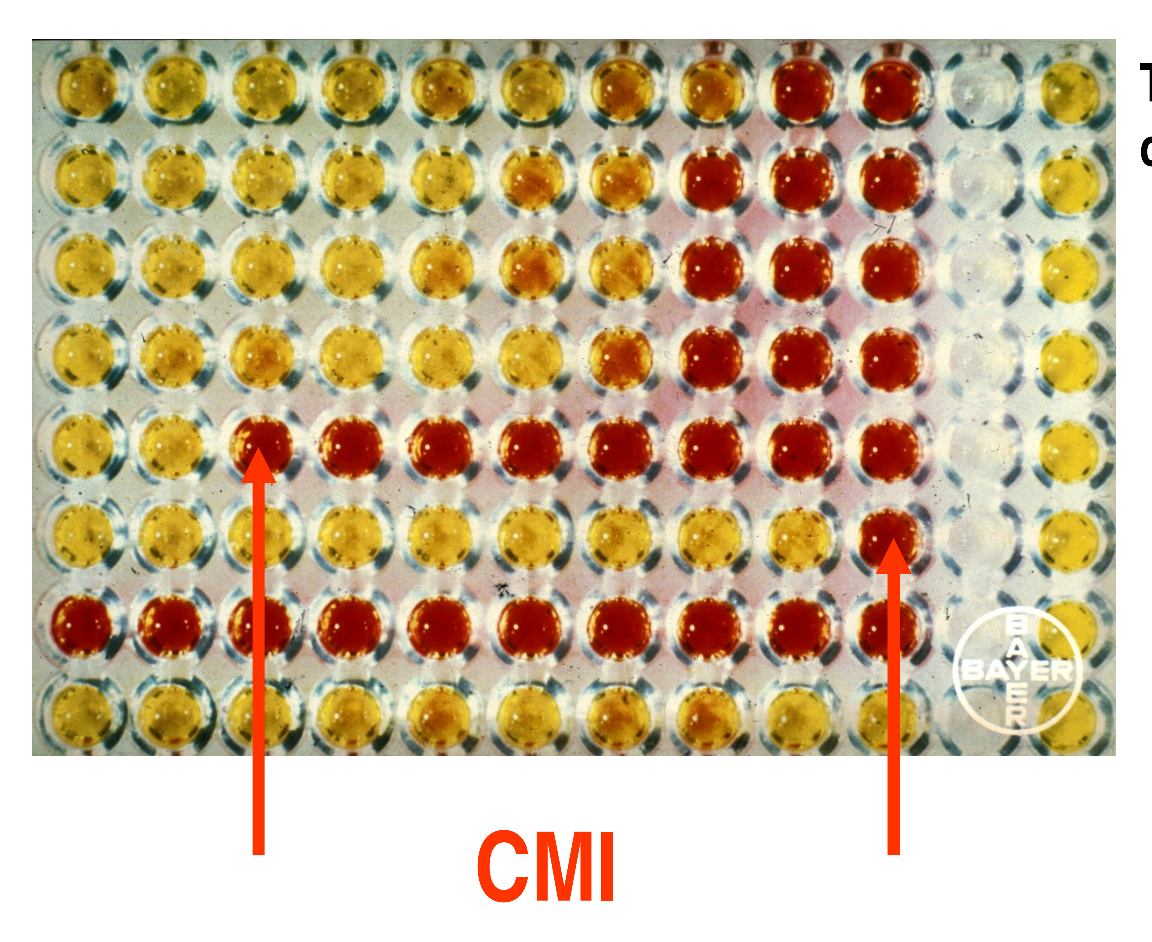
Bactéries de physiologie particulière

Streptocoques, anaérobies strictes,

Histophilus somni*, *Actinobacillus pleuropneumoniae

Autres *Pasteurellaceae* ?

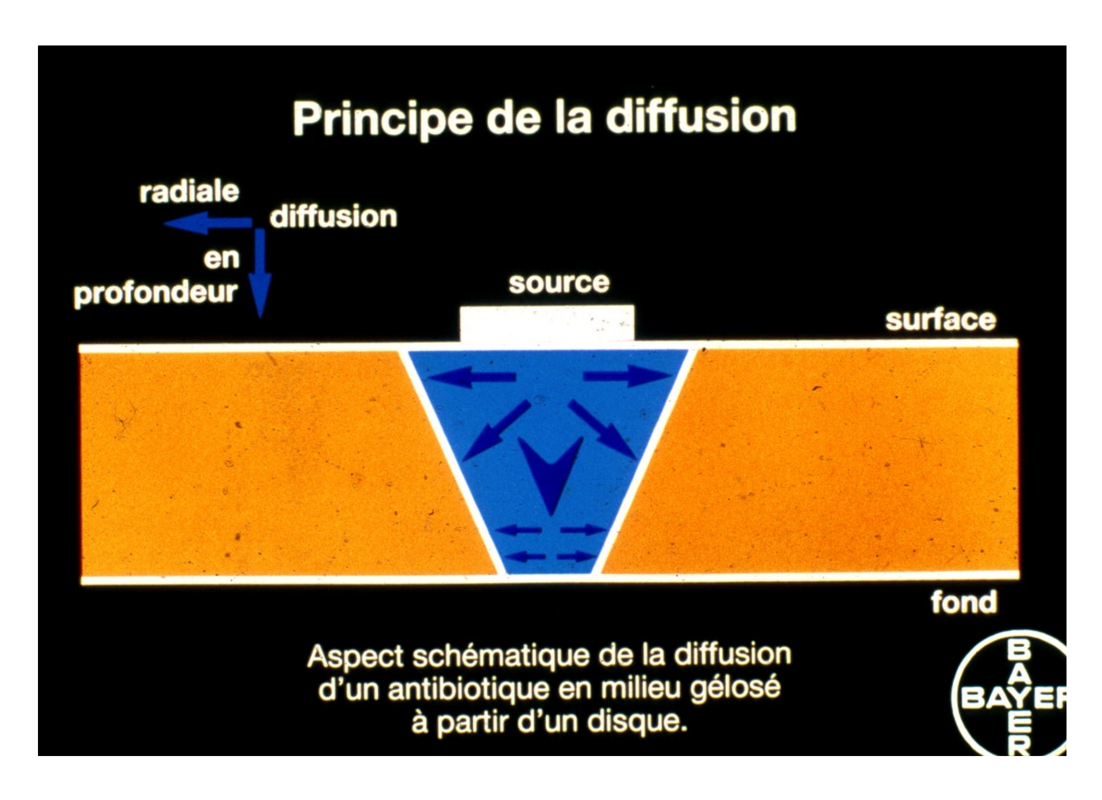
Microdilution en milieu liquide

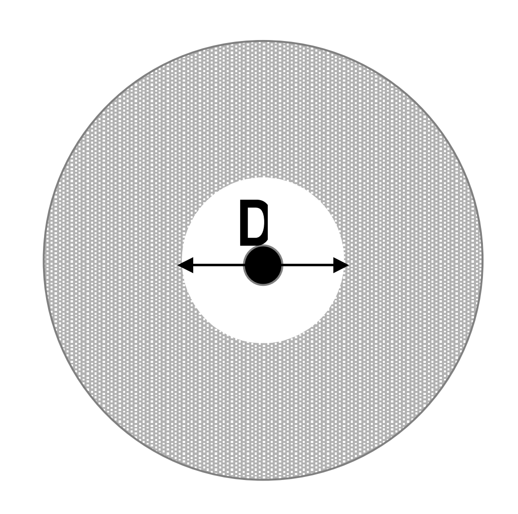


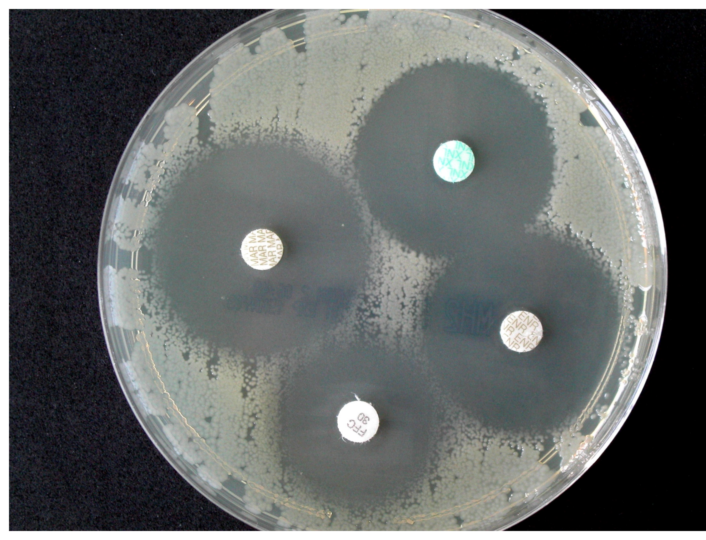
Témoin de croissance

automatisable

Techniques de diffusion en gélose
Technique des disques selon Kirby-Bauer

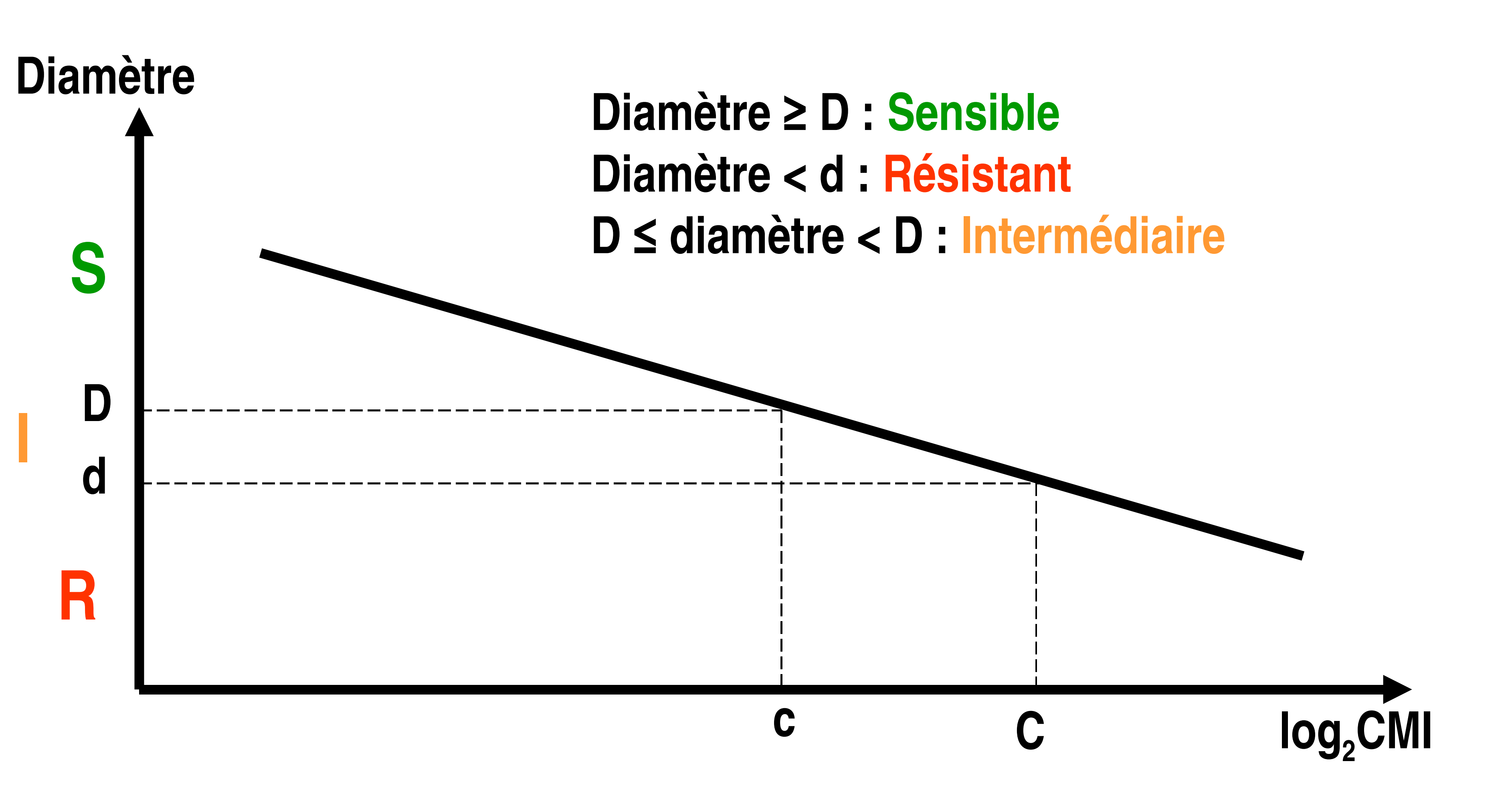




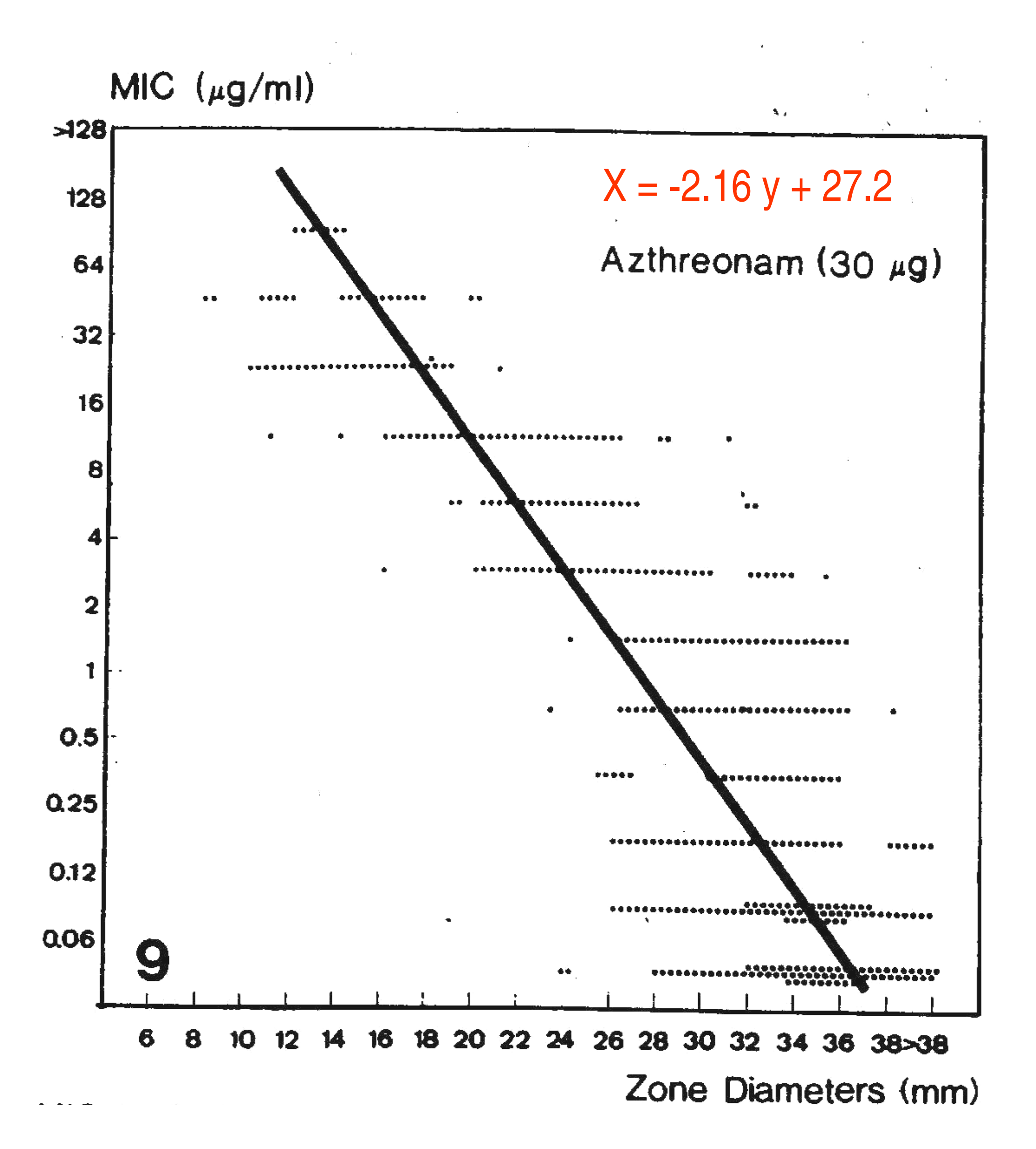


Technique des disques

Interprétation : droites de concordance



Droite de concordance

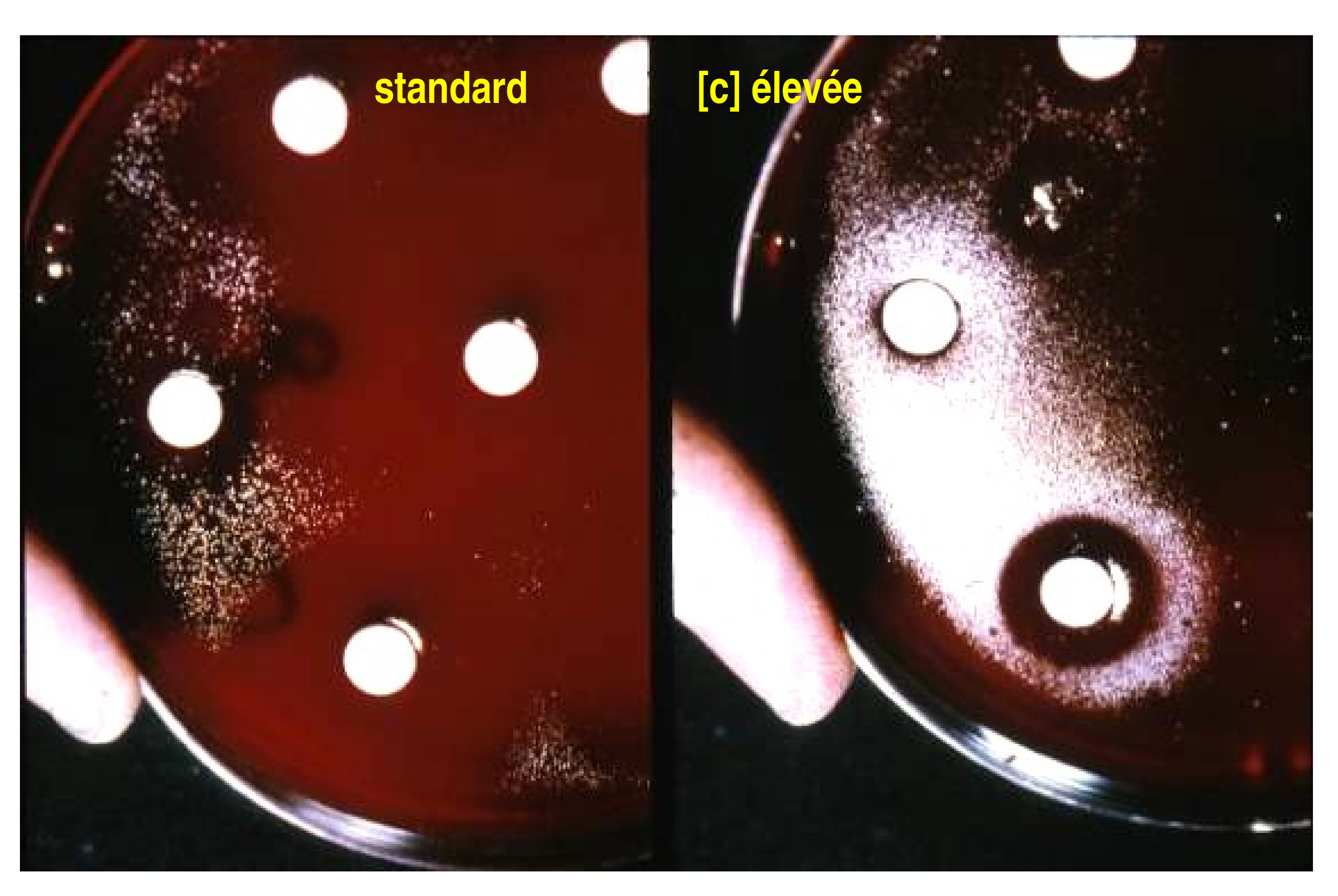


Lorian : Antibiotics in Laboratory Medicine

Technique des disques

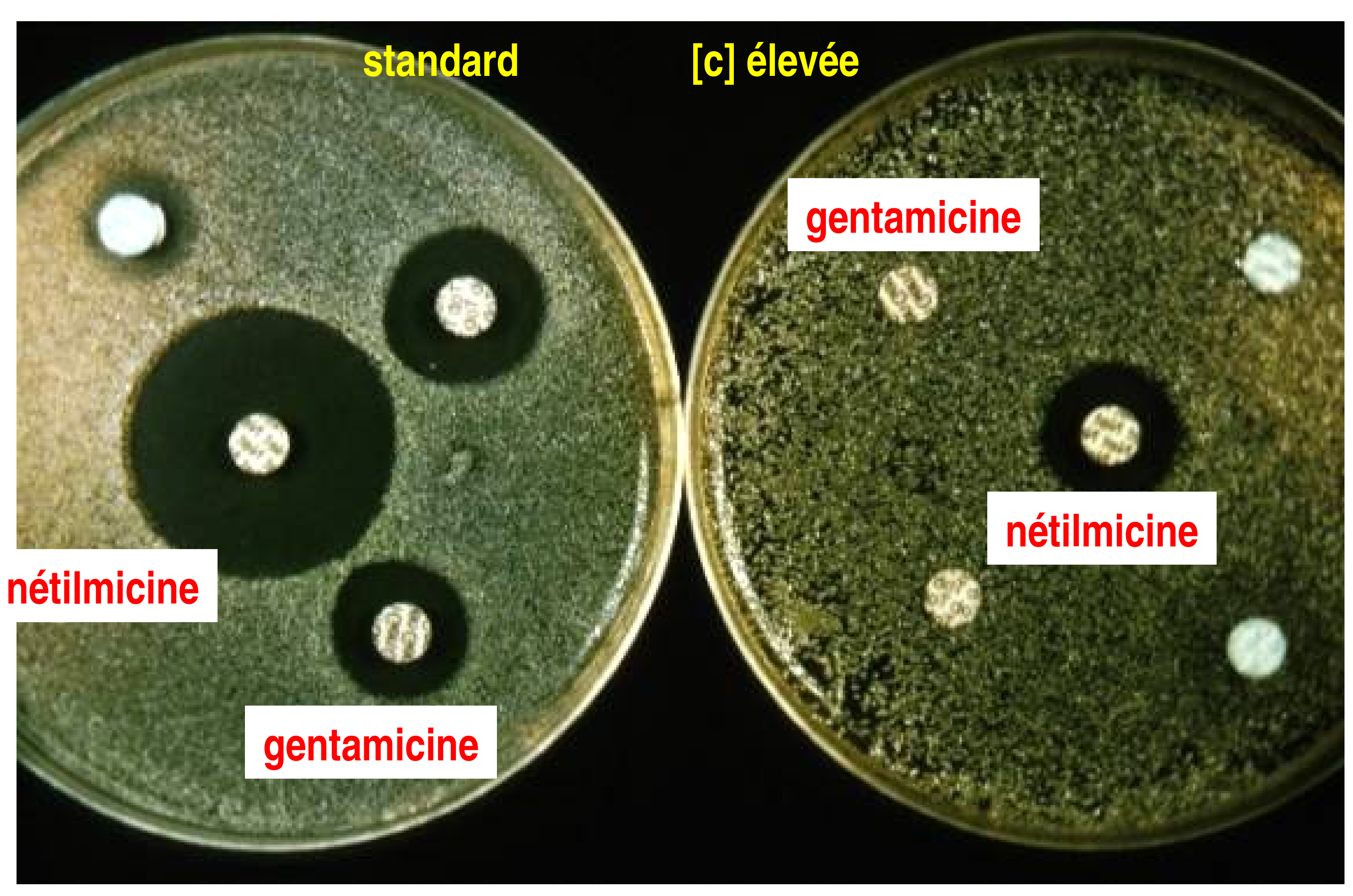
- Standardisation
- Contrôle de qualité
- Définition de techniques et de droites de concordance spécifiques pour les espèces bactériennes de physiologie particulière

Standardisation
Inoculum



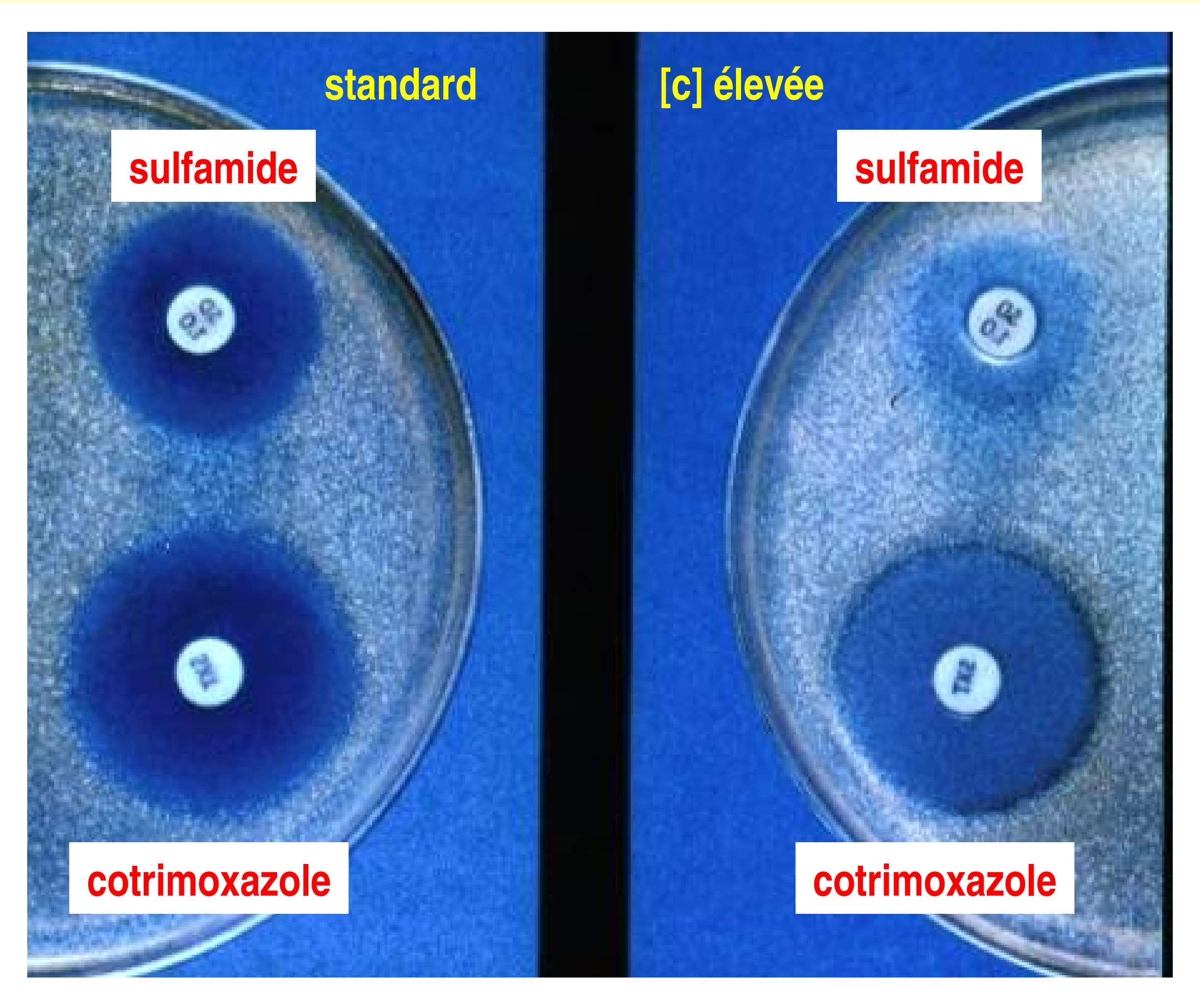
Bayer

Standardisation
Milieu de culture : NaCl



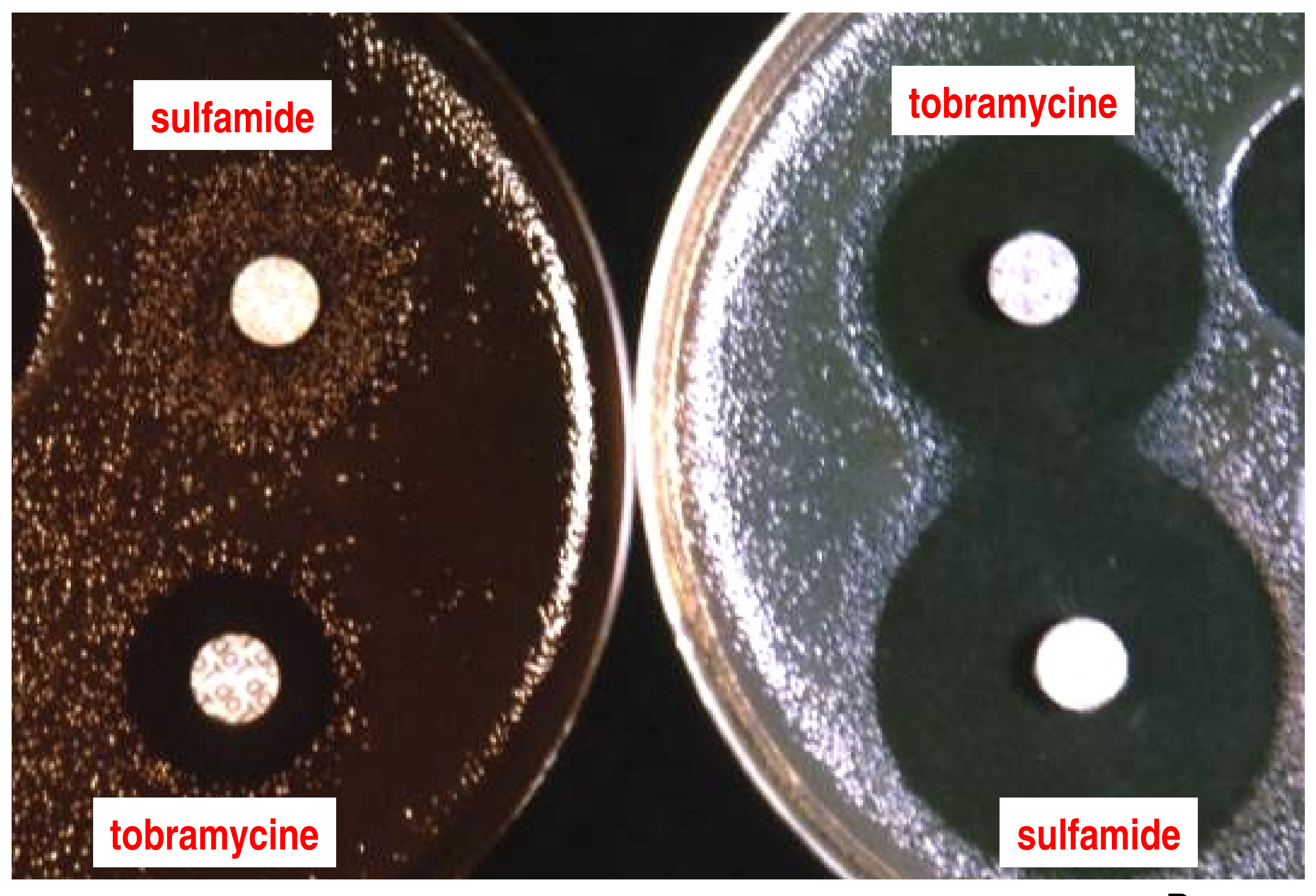
Bayer

Standardisation
Milieu de culture : thymidine



Bayer

Standardisation
Milieu de culture : sang



Bayer

Standardisation
Incubation



Bayer



Concentration Minimale Bactéricide

La plus faible concentration d'antibiotique d'une gamme de dilution de raison deux pour laquelle il a 0,01 % de bactéries survivantes après 24 H de contact, l'inoculum initial étant de 10^6 UFC/mL.

CMI CMB

0.25 0.5 1 2 4 8 16 32 64 T

10^{-1}

10^{-2}

10^{-3}

10^{-4}

Associations d'antibiotiques

Indifférence : (A + B) = (A) ou (B)

Addition : (A + B) = (A) + (B)

Synergie : (A + B) > (A) + (B)

- sulfamide + triméthoprime
- β-lactamine + inhibiteur des β-lactamases
- β-lactamines + aminosides
- β-lactamines + quinolones

Antagonisme : (A + B) < (A) + (B)

- β-lactamine + tétracycline ou phénicol
- aminosides + tétracycline ou phénicol
- quinolone + tétracycline ou phénicol
- chloramphénicol + macrolide

Antagonisme

Entérobactérie et β-lactamines



Synergie

Entérobactérie et β-lactamines

